

**TRANSDERMAL AND TRANSMUCOSAL ABSORPTION-PROMOTING AGENT
COMPOSITION**

Patent number: JP2001072605
Publication date: 2001-03-21
Inventor: INOUE KIMIKO; IIDA NORIO; HATTORI MANABU;
ICHINOSE NOBORU
Applicant: LION CORP
Classification:
- International: A61K47/16
- european:
Application number: JP19990288580 19990903
Priority number(s): JP19990288580 19990903

Report a data error here

Abstract of JP2001072605

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a transdermal and transmucosal absorption-promoting agent that can manifest excellent transdermal and transmucosal absorption promotion effect and can markedly promote the transdermal and transmucosal absorption of physiologically active substances in high safety. **SOLUTION:** The objective transdermal and transmucosal absorption-promoting agent comprises, as an active ingredient, an N-substituted-p-methane-3- carboxamide derivative represented by the formula (R is a 1-10C alkyl or alkenyl). The derivative of the formula is prepared, for example, by allowing a proper amount of a mono-substituted amine to react with a corresponding acid chloride, preferably in the presence of an alkali at room temperature. The derivative of the formula is formulated to a physiologically active substance, for example, a vulnerary agent or the like to give the objective transdermal and transmucosal absorption-promoting composition. In a preferred embodiment, the content of the derivative of the formula is 0.001-20 wt.% based on the whole amount of the preparation.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-72605
(P2001-72605A)

(43) 公開日 平成13年3月21日 (2001.3.21)

(51) Int.Cl.⁷
A 6 1 K 47/16

識別記号

F I
A 6 1 K 47/16

データベース (参考)
4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 2 書面 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平11-288580

(22) 出願日 平成11年9月3日 (1999.9.3)

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 井上 季未子

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 飯田 教雄

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 服部 学

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮経粘膜吸収促進剤組成物

(57) 【要約】

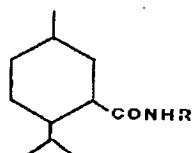
【課題】 生理活性物質を効果的に皮膚及び粘膜を通して吸収させ、十分な薬理効果を与える組成物の提供。

【解決手段】 N-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体からなる経皮経粘膜吸収促進剤、又は生理活性物質との併用による経皮経粘膜吸収促進型組成物からなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I) で表わされるN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体からなる経皮経粘膜吸収促進剤

【化1】



(I)

〔上記式中、Rは炭素数1～10のアルキル基またはアルケニル基を表わす〕

【請求項2】 生理活性物質とN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体を含むことからなる経皮経粘膜吸収促進型組成物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】生理活性物質の経皮経粘膜の吸収性を促進させ、安全性にも優れた経皮経粘膜吸収促進剤および該経皮経粘膜吸収剤を含む経皮経粘膜吸収型組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】生理活性物質の投与方法としては、従来から経口投与、皮下投与、皮内投与などが行われている。これらの投与方法においては、消化管を経由するため消化管障害を引き起こす場合があり、更に血中薬物濃度が治療域にある時間が短い上、血中濃度が毒性域まで達するという好ましくない事態を招く事が多い。このためかかる問題を解決する目的で、経皮経粘膜投与方法が試みられている。しかしながら、皮膚及び粘膜は外部の環境から生体への異物の進入を防ぐバリアーとしての役割があるため、かかる物質の経皮経粘膜の吸収速度は遅く、本来の効果を十分発揮できないものが多く、有効に吸収させることはきわめて難しい。そこで、近年各種生理活性物質の経皮経粘膜吸収性を改善する目的で経皮経粘膜吸収剤の開発が行われている。このような経皮経粘膜吸収剤として、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、ミリスチン酸イソプロピルなどの脂肪酸エステル類、メントールなどのテルペン類などが知られているが、いずれも経皮吸収促進効果及び安全性の両面から十分なものではなかった。

【0003】したがって、本発明は、優れた経皮経粘膜吸収促進効果を示し、かつ安全性の高い経皮経粘膜吸収促進剤、並びにこのものを配合した経皮経粘膜吸収型組成物を提供するものである。

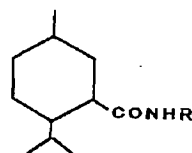
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記目的を達成するため種々の検討を重ねた結果、N-置換-p-

メントン-3-カルボキサミドおよびその誘導体が生理活性物質の経皮経粘膜の吸収を著しく促進させるということを見出した。

【0005】即ち、本発明は、下記一般式 (I) で表わされるN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体からなる経皮経粘膜吸収促進剤を提供する。

【化2】



(I)

〔上記式中、Rは炭素数1～10のアルキル基またはアルケニル基を表わす〕

また、本発明は、生理活性物質とN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体を含むことからなる経皮経粘膜吸収促進型組成物を提供する。

【0006】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。本発明のN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体は、冷却効果付与剤として用いられているものであるが、経皮経粘膜吸収促進剤としての知見は、本発明者らが初めて見出したものである。

【0007】上記式 (I) において、Rとしては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基等のアルキル基、エチニル基、プロベニル基、ブチニル基等のアルケニル基、が挙げられるが、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基が好適である。

【0008】本発明のN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体は、相当するアシドクロライド (p-メントン-3-カルボン酸にチオニルクロライドを作用させて得られる) に、適当量のモノ置換アミン化合物を反応させる、通常の方法によって得られる。この反応は、例えばアルカリ存在下、室温でスムーズに反応が進行する。

【0009】本発明のN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体は、幾何学異性と光学異性を示し、原料および製法によって一種の幾何学的異性体または光学異性体からなるか、あるいは幾何学的異性体または光学異性体の混合物からなる。本発明のN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体は、幾何学的・光学的構造の違いにより経皮経粘膜吸収促進効果の高さに違いはあるものの、いずれも経皮経粘膜吸収促進効果を示す。

【0010】本発明の経皮経粘膜吸収促進型組成物におけるN-置換-p-メントン-3-カルボキサミド誘導体の含有量は、生理活性物質の種類、量、および製剤により特に限定されるものではないが、十分な吸収促進効

果が認められ、製剤化が可能であるために製剤の全量に対して0.001~20重量%が好ましく、0.001~10重量%がより好ましく、0.002~5重量%が特に好ましい。

【0011】本発明に用いられる生理活性物質としては、例えば創傷治癒剤、抗生物質、化学療法剤、抗真菌剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、制ガン剤、向精神薬、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、性ホルモン剤、抗発汗剤、サンスクリーン剤、抗アレルギー剤、抗不整脈剤、抗高血圧剤、充血除去剤、血管拡張剤、血管補強剤、筋弛緩剤、制吐剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤、皮膚緩和剤、アロスタグランジン類、ペプチドホルモン類、糖尿病治療剤、多糖類、植物抽出エキスおよび精油類、アミノ酸類、ビタミン類、酵素類、静菌・殺菌・消毒剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、またこれらの2種類以上を配合して用いることもできる。

【0012】[創傷治癒剤]アラントインおよびその誘導体、グリチルリチン酸およびその塩、グリチルレチン酸およびその誘導体、ε-アミノカプロン酸、甘草、紫根、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、塩化リゾチーム、ヒノキチオール、アロエなどが挙げられる。これらは通常製剤全体の0.001~10重量%含有される。

【0013】[抗生物質]ペニシリンG、ペニシリンV、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、アンピシリン、ヘタシリン、シクラシリン、アモキシシリン、カルペニシリン、スルベニシリン等のペニシリン系抗生物質。セファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファログリジン、セファレキシン等のセファロスポリン系抗生物質。ストレプトマイシン、カナマイシン、ジベカシン、ゲンタマイシン、フラジオマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質。オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、ジメチルクロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン等のテトラサイクリン系抗生物質。エリスロマイシン、ロイコマイシン、ジョサマイシン等のマクロライド系抗生物質。リンコマイシン、クリンダマイシン等のリンコマイシン系抗生物質。クロラムフェニコール、ミカマイシン、グラミシジン、グラミシジンS、カプレオマイシン、サイクロセリン、エンビオマイシン、リファンピシン、ナイスチン、トリコマイシン、アムホテリシンB、グリセオフルビン、バリオチン、ピロールニトリン、シッカニン、ニトロフラントイン、5-ヨード-2-デオキシウリジン、セファメジン、フォスフォノマイシン、N-ホルムイミドイルチエナマイシン1水和物などが挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【0014】[化学療法剤]酢酸マフェニド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファメトキサゾー

ルナトリウム、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウム等の外用サルファ剤などが挙げられる。これらは通常製剤全体の1~50重量%含有される。

【抗真菌剤】ナフチオメート、クロトリマゾール、グリセオフルビン、シッカニン、トリコマイシン、ナイスチン、ピロールニトリン、エキサラミド、塩酸クロコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、ミコナゾール、チオコナゾール、トルシクラート、バリオテン、ハロプロジン、フェニルヨードウンデシレート、ビフォナゾール、ナフティフィン、ケトコナゾール、オクトピロックス、シクロピロックス、オラミンなどが挙げられる。これらは通常製剤全体の0.001~20重量%含有される。

【0015】[非ステロイド系抗炎症剤]サリチル酸とその塩類、アスピリンなどのサリチル酸誘導体、アセトアミノフェン、アミノピリン、アンチピリン、オキシフェンブタゾン、スルピリン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、スリダック、ナプロキセン、ケトプロフェン、エトフェナメート、サリチルアミド、トリエタノールアミンサリチレート、フルフェナム酸とその塩類及びその誘導体、メクロフェナム酸とその塩類及びその誘導体、コルヒチン、ブフェキサマク、フェルビナク、ロキソプロフェン、フェンブフェン、ジフルニサル、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メフェナム酸とその塩類及びその誘導体、フェノプロフェン、ベンダザック、ピロキシカム、フルビプロフェン、ザルトプロフェン、エトドラクなどが挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【ステロイド系抗炎症剤】アムシノイド、吉草酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸ベータメタゾン、酢酸ベータメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベータメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、リルシノニド、ヒドロコルチゾン、ヒバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオトメトロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、酪酸ヒドロコルチゾン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【0016】[抗ヒスタミン剤]塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン(d体、d1体)、塩酸イソチベンジル、タンニン酸ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、塩酸メクリジン、酒石酸アリメマジン、塩酸プロメタジン、プロメタジン、メタキジン、塩酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘパチン、塩酸ホモコルシクリジン、塩酸

シプロヘプタジン、テオクル酸ジフェニルピラリン、塩酸トリプロリジン、ナパジシル酸メブヒドリン、マレイン酸ジメチンデン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.001~2重量%含有される。

【0017】[制ガン剤] 5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、プレオマイシン、マイトマイシンC、アドリアマイシン、カルボコン、アクチノマイシンC、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、クロモマイシンA、L-アスパラギナーゼ、ビシバニール、ビンブラスチン、ビンクリスチン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【向精神薬】クロルプロマジン、レセルピン、クロルジアゼボキシド等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【0018】[局所麻酔剤] アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸リドカイン、塩酸オキシブプロカイン、塩酸ブピバカイン、テーカイン、塩酸メピバカイン、塩酸プロピトカイン、オキセサゼイン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【0019】[抗パーキンソン病剤] L-ドーパ、クロルゾキサゾン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【性ホルモン剤】エストロゲン、アンドロゲン、エストラジオール及びその誘導体、テストステロン及びその誘導体、プロゲステロン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【抗発汗剤】プロバンテリンブロマイド、スコボラミン、第4級アシロキシメチルアンモニウム塩等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~20重量%含有される。

【0020】[サンスクリーン剤] p-アミノ安息香酸、p-ジメチルアミノ安息香酸あるいはそれらのアルキルエステル等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【抗アレルギー剤】ジプロヘプタジンハイドロクロライド、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~20重量%含有される。

【抗不整脈剤】アセプトロール、アルブレノロール、インデノロール、カルテオロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブアラノロール、プロアラノロール、ビンドロール等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【抗高血圧剤】レセルピン、レシナミンなどのラウロルフィアルカロイド類。クロニジン、ブラゾシン、ナシル酸ジヒドロエルゴトキシシン、メチ克蘭、メチルドーパ、グアネチジン、ベタニジン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【0021】[充血除去剤] エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸エフェドリン、塩酸ナファゾリンなどが挙げられる。これらは通常製剤全体の0.0001~1重量%含有される。

【血管拡張剤】エフロキサート、エタフェノン、オキシフェドリン、カルボクロメン、ジラゼパ、ジルチアゼム、トリメタジジン、四硝酸ペンタエリスリトール、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、トラビジル、ニトログリセリン、ニフェジピン、プレニラミン、モルシドミン、リン酸トロールニトラート、イノシトールヘキサニコチネート、イソクスブリン、ナイリドリン、クエン酸ニカメタート、シ克蘭デレート、シンナリジン、ニコチニクアルコール、ヘプロニコカートなどが挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【血管補強剤】ルチン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【筋弛緩剤】ジアゼパム等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【制吐剤】クロルプロマジン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【乾癬治療剤】メトキサレン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.1~20重量%含有される。

【皮膚軟化剤あるいは皮膚緩和剤】ヒドロキノン、尿素、ヘパリン、コンドロイチン硫酸等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~20重量%含有される。

【0022】[プロスタグランジン類] プロスタグランジンF₂α、プロスタサイクリン、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、7-チアプロスタグランジンE₁、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチル-7-チアプロスタグランジンE₁、16, 16-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁、17, 20-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-Δ²-7-チアプロスタグランジンE₁、16, 16-ジメチル-Δ²-7-チアプロスタグランジンE₁、7-フルオロプロスタサイクリン、5-フルオロプロスタサイクリン、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシルプロスタサイクリン、16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロペンチルプロスタサイクリン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【ペプチドホルモン】インシュリン、アンジオテンシン、バゾプレッシン、フェリプレッシン、プロチレリン、ゴナドトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン、プロラクチン、ソマトロピン、サイロトロピン、黄体形成ホルモン、カルシトニン、カリクレイン、パラサイリン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、

血清性性腺刺激ホルモン等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【0023】[糖尿病治療薬]グリベンクラミド、グリクラジド等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

【0024】[多糖類]ヘパリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~20重量%含有される。

〔植物抽出エキスおよび精油類〕植物抽出物としては、ベタイン、アシタバエキス、アセンヤクエキス、アボガドエキス、アマチャエキス、アルデア（ピロウドアオイ）エキス、アルニカエキス、アルモンドエキス、アロエエキス、アロエ液汁末、イチヨウエキス、イラクサエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、エイジツエキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、カッコンエキス、カモミラ（カミツレ）エキス、カワラヨモギエキス、カンゾウエキス、キューカンバーエキス、キョウニンエキス、キイチゴエキス、キウイエキス、キナエキス、クチナシエキス、クマザサエキス、クララ（クジン）エキス、クルミ殻エキス、クレマチス（コボタンヅル）エキス、クワ（ソウハクヒ）エキス、グレープフルーツエキス、ゲンチアナエキス、ゲンノショウコエキス、紅茶エキス、コンフリー（ヒレハリソウ）エキス、ゴボウエキス、サイシンエキス、サボンソウエキス、サンザシエキス、サンショウエキス、シャクヤクエキス、ショウブ根エキス、シイタケエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキ（セイヨウボダイジュ）エキス、シモツケソウエキス、シラカバ（バーチ）エキス、ジオウエキス、スイカズラエキス、スギナエキス、セージ（サルビア）エキス、セイヨウキズタ（アイビー）エキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウネズエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セイヨウヤドリギエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ゼニアオイ（ウスベニアオイ）エキス、タイソウ（ナツメ）エキス、タイム（ワイルドザイム、タチジャコウソウ）エキス、チャエキス、チャ乾留液、チョウジエキス、チンピエキス、ツボクサエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、トマトエキス、トルメンチラエキス、ドクダミエキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハマメリス（ウィッチヘーゼル）水、ハマメリス抽出液、バラエキス、パセリエキス、ヒキオコシ（延命草）エキス、ビワ葉エキス、フキタンボゴエキス、ブクリョウエキス、ブドウ葉エキス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ホップエキス、ボタンエキス、マツエキス、マロニエ（セイヨウトチノキ）エキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、メリロートエキス、モモ葉エキス、ヤグルマギクエキス、ユキノシタエキス、ユリエキ

ス、ヨウ化ニンニクエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、油溶性ヨクイニンエキス、カンゾウ抽出末、カンゾウフラボノイド、コメヌカ発酵エキスが挙げられる。また、カブサイシンや、トウガラシエキス等の生薬軟エキス、オオバク乾燥エキス等の生薬乾燥エキス、センブリ流エキス等の生薬流エキス、アルニカチンキ等の生薬チンキ、ハッカ油、ケイ皮油等の精油が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.001~10重量%含有される。

【0025】[アミノ酸類]L-アスパラギン酸及びその塩、アミノエチルスルホン酸が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

〔ビタミン類〕パンテノール、シアノコバラミン、1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α -ヒドロキシビタミンD₃、1, 2, 4-ジヒドロキシビタミンD₃、24, 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃-26, 23-ラクトン、25-ヒドロキシビタミンD₃-26, 23-ラクトン、パルミチン酸レチノール等のビタミンA、ビタミンE、酢酸トコフェロール、ビタミンK、フラビンアデニンジヌクレオチド、塩酸ピリドキシン等のビタミンB群、ビタミンC、ビタミンF、ビタミンP、ビタミンU、カルニチン、フェルラ酸、 γ -オリザノール、 α -リポ酸、オロチン酸、及びその誘導体等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.001~10重量%含有される。

【0026】[酵素製剤]トリプシン、パペイン、プロテアーゼ、リゾチーム、ストレプトキナーゼ、プラスミン、ウロキナーゼ、ヒアルロニターゼ、 α -キモトリプシン、セラチオペプチダーゼ、プロメライン、セミアルカリペプチターゼ等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.01~10重量%含有される。

〔抗菌・殺菌・消毒剤〕ヨウ素、ボンピドンヨード、ジヨードヒドロキシプロパン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルロザニリン、ヘキサクロロフェン、クロルヘキシジン、ベンゾイルパーオキシドトルナフテート、ビオゾール、ホモスルファミン、セチルピリジニウムクロライド、スルファイソミジン、スルファジアミン、フェノール等が挙げられる。これらは通常製剤全体の0.001~20重量%含有される。

【0027】本発明の経皮経粘膜吸収促進型組成物には、本発明の目的を損なわない範囲で、各種添加剤、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポロクサマー等の界面活性剤、シリコーン油、ひまし油、流動パラフィン、スクワラン等の油分、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、グリセリン、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、NMF成分、ヒアルロン酸ナトリウムなどの保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調

整剤、香料、色素、紫外線吸収・散乱剤、マカタイト、スメクタイト等の無機粉体、硬化剤、ダービリア等の海藻抽出物、安定剤、充填剤などを添加することができる。

【0028】本発明の経皮経粘膜吸収型組成物の剤型は特に制限はなく、従来使用されている剤型、例えば液剤、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、スプレー、テープ剤、パック、パウダー、パップ剤等、任意の剤型とすることができる。

【0029】

＜実施例1及び比較例1＞ローション剤

	実施例1	比較例1
インドメタシン	0.5%	0.5%
ポリオキシエチレン(10)ノニルフェニルエーテル	1.0%	1.0%
(ニッコールNP-10)		
グリチルリチン酸モノアンモニウム	0.5%	0.5%
エタノール	9.0%	9.0%
1,3-ブチレングリコール	3.0%	3.0%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	1.0%	—
水酸化ナトリウム	適量	適量
精製水	残量	残量
	100.0%	100.0%

上記成分のうち、ポリオキシエチレン(10)ノニルフェニルエーテル及びグリチルリチン酸モノアンモニウムを精製水に溶解した後、エタノール中にN-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド及びインドメタシンを

＜実施例2及び比較例2＞ゲル剤

	実施例2	比較例2
フルルビプロフェン	1.0%	1.0%
カルボキシビニルポリマー *	1.0%	1.0%
濃グリセリン	1.0%	1.0%
エタノール	7.0%	7.0%
メチルパラベン	0.1%	0.1%
プロピルパラベン	0.02%	0.02%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	1.0%	—
ローメントール	0.5%	0.5%
ポリオキシエチレン(21)ラウリルエーテル	0.6%	0.6%
水酸化ナトリウム	適量	適量
精製水	残量	残量
	100.0%	100.0%

* : グッドリッチ社製カーボボール934 (商品名)

上記成分のうち、ポリオキシエチレン(21)ラウリルエーテルを精製水に溶解後、エタノール中に濃グリセリン、パラベン類、N-エチル-p-メンタン-3-カル

【発明の効果】本発明によれば、生理活性物質を効果的に経皮経粘膜吸収させて、十分な薬理効果の発揮をさせることができ、かつ製剤化時においても問題の無い経皮経粘膜吸収促進型組成物を得ることができる。

【0030】

【実施例】次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。本発明は、下記実施例に特に限定されるものではない。なお、以下の組成において%は重量%を意味する。

【0031】

溶解したものを混合、溶解し、水酸化ナトリウムで製剤のpHを5.0に調整し、皮膚外用剤として透明ローション剤を得た。

【0032】

ボキサミド、ローメントールを溶解したものを添加、混合する。これにカルボキシビニルポリマーを分散後、水酸化ナトリウムで中和し、皮膚外用剤として透明ゲル剤

を得た。

【0033】

<実施例3及び比較例3>軟膏

	実施例3	比較例3
白色ワセリン	25.0%	25.0%
ステアリルアルコール	22.0%	22.0%
プロピレングリコール	12.0%	12.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5%	1.5%
N-プロピル-p-メンタン-3-カルボキサミド	0.5%	—
ジクロフェナクナトリウム	1.0%	1.0%
精製水	残量	残量

100.0% 100.0%

上記成分のうち、白色ワセリン及びステアリルアルコールを75℃に加温して溶解した後、攪拌しながらあらかじめ他の成分を精製水に溶かして75℃に加温した液を

加え、固まるまでよくかき混ぜて軟膏を得た。

【0034】

<実施例4及び比較例4>クリーム

	実施例4	比較例4
流動パラフィン	10.0%	10.0%
脂肪酸トリグリセライド	3.0%	3.0%
ポリエチレングリコール(40EO)	3.0%	3.0%
モノステアリン酸エステル		
セタノール	5.0%	5.0%
ブフェキサマック	1.5%	1.5%
グリセリン	6.0%	6.0%
1,3-ブチレングリコール	3.0%	3.0%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	1.0%	—
精製水	残量	残量

100.0% 100.0%

上記成分を混合し、クリームを調製した。

【0035】

<実施例5及び比較例5>貼付剤

	実施例5	比較例5
ポリアクリル酸	4.0%	4.0%
ポリアクリル酸ナトリウム	1.5%	1.5%
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.0%	4.0%
グリセリン	15.0%	15.0%
d-ソルビトール	10.0%	10.0%
1,3-ブチレングリコール	3.0%	3.0%
合成ヒドロタルサイト	0.05%	0.05%
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.1%	0.1%
モノオレイン酸POE(20)ソルビタン	1.0%	1.0%
フェルピナク	1.0%	1.0%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	0.5%	—
精製水	残量	残量

100.0% 100.0%

各成分を混合し、ペースト状になるまでミキサーで十分混合し、貼付剤組成物とした。得られた貼付剤組成物を

不織布上に1000g/m²になるように均一に塗布して、ポリエチレンフィルムを施し、貼付剤を調製した。

【0036】〔試験例1〕経皮透過実験

あらかじめ毛刈りしたラットの腹部剥離皮膜を用い、フランチ型拡散セル（拡散有効膜面積7.065cm²）に、角質層側がドナー相、真皮側がレセプター相になるように装着し、実施例及び比較例の経皮吸収実験を行った。レセプター相溶液はpH6.8のリン酸等張緩衝液とした。温度は37度とし、実験開始後、1, 2, 3,

4, 6, 8, 24時間後にレセプター液をサンプリングし、HPLCにより定量してレセプター相中の薬剤の量を測定した。実施例1～5及び比較例1～5の組成物において、経皮透過実験を行った結果を表1に示す。表中の数値は皮膚透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を表わす。

【0037】

【表1】

時間	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
1	2.9	31.4	2.4	1.9	1.5	1.4	10.3	1.1	0.6	0.4
2	11.8	116.2	8.3	5.8	2.9	3.1	45.9	3.6	2.2	0.9
3	24.7	187.8	31.0	22.6	4.2	6.0	74.2	5.7	3.4	1.8
4	38.6	315.1	54.9	42.3	25.6	6.7	97.1	6.4	6.1	5.1
6	64.3	572.7	80.5	68.5	49.4	7.3	152.8	6.9	7.8	12.5
8	97.5	783.3	115.4	91.4	124.1	7.9	275.5	8.2	9.2	24.3
24	272.5	2459.3	268.8	256.2	387.3	13.9	586.4	22.7	18.5	69.2

【0038】表1より、実施例1～5では、比較例1～5に比べて顕著に高い薬物の透過を示し、吸収促進効果
＜実施例6及び比較例6＞点眼剤

が認められた。

【0039】

	実施例6	比較例6
クロモグリク酸ナトリウム	1.0g	1.0g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.015g	0.015g
エデト酸ナトリウム	0.01g	0.01g
ホウ酸	0.7g	0.7g
ホウ砂	0.005g	0.005g
塩化ベンザルコニウム	0.002g	0.002g
メチルセルロース (SM-1500)	0.3g	0.3g
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	0.005g	—
プロピレングリコール	0.5g	0.5g

予めプロピレングリコールにN-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミドを溶解させたもの及び他の成分を滅菌精製水に溶かし、塩酸にてpHを5.5に調整後全量を100mLとし、ろ過して点眼剤を調製した。

【0040】〔試験例2〕経粘膜吸収促進効果

両目の充血している被験者に対して、片目に実施例6、

反対の目に比較例6の点眼剤を同時に点眼し、充血の改善度合いを4段階（◎：非常に改善した、○：ほぼ改善した、△：やや改善した、×：改善していない）で評価した。評価結果を表2に示す。

【0041】

【表2】

経過時間 (分)	直後	3	5	10	30	60	120	180
実施例6	×	△	○	◎	◎	◎	◎	○
比較例6	×	×	△	○	◎	◎	○	△

【0042】以下に、本発明の経皮経粘膜吸収促進型組

成物の、他の実施例を示す。

＜実施例7＞ソフトコンタクト用点眼剤

アミノエチルスルホン酸	1.0g
Ｌ-アスパラギン酸カリウム	0.25g
塩化ナトリウム	0.3g
ホウ酸	0.6g
ホウ砂	0.07g
エデト酸ナトリウム	0.1g

ソルビン酸カリウム	0.1 g
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	0.005 g
プロピレングリコール	0.5 g

予めプロピレングリコールにN-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミドを溶解させたもの及び他の成分を滅菌精製水に溶かし、塩酸にてpHを5.5に調整後全量を100mLとし、ろ過して点眼剤を調製した。
【0043】

<実施例8>洗眼剤

塩酸ピリドキシン	0.01 g
塩化ベルベリン	0.0015 g
グリチルリチン酸二カリウム	0.025 g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.003 g
ホウ酸	1.5 g
メチルパラベン	0.03 g
塩化ベンザルコニウム	0.003 g
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	0.03 g
d1-カンフル	0.01 g
クロロブタノール	0.3 g
プロピレングリコール	1.0 g

予めプロピレングリコールにクロロブタノール、N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド、d1-カンフルを溶解させたもの及び他の成分を滅菌精製水に溶かし、全量を100mLとし、ろ過して洗眼剤を調製した。
【0044】

<実施例9>点鼻剤

グリチルリチン酸二カリウム	0.2 g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.1 g
リン酸水素カリウム	0.3 g
塩化ベンザルコニウム	0.01 g
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド	0.01 g
プロピレングリコール	0.5 g

予めプロピレングリコールにN-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミドを溶解させたもの及び他の成分を滅菌精製水に溶かし、全量を100mLとし点鼻剤を調製した。

フロントページの続き

(72)発明者 一ノ瀬 昇
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA07 AA09 AA12 AA16 AA72
BB24 BB25 BB31 CC05 DD05
DD09 DD19 DD23 DD30 DD34
DD38 DD45 DD46 DD49 DD51
DD52 DD65 DD70 EE09 EE32
FF34

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)